

---

## 原 著

---

# 生活習慣病と蛋白尿（CKD）陽性頻度に関する臨床的検討 —とくに、血中脂肪酸分画との関連について—

三 谷 裕 昭

三谷内科

（平成20年9月19日受付）

（平成20年10月9日受理）

近年、MetSとCKDの関連性が注目されているため、健診集団159例（年齢 $66.9 \pm 9.6$ 歳）で、BMI、ウエスト周囲長、TC、HDL-C、TG、LDL-C、HOMA-IR、アディポネクチン（Adipo）、Leptin、血中脂肪酸分画（DHLA、AA、EPA、DHA）、スポット蛋白尿、S-Creat、GFRを検討した。蛋白尿陽性群ではHTおよびMetSと高HOMA、男性群ではAA/EPAの低下を示し、GFRは年齢、SPと負相関を認め、 $HbA1c \geq 5.4\%$ ではHT、MetS、蛋白尿とも高頻度であった。HT群は肥満、MetS、高HOMA、低Adipo高Leptin、高HDLAとGFRの低下があり、肥満群は高EPA高DHAであった。SPと年齢、肥満、HOMA、Leptin、DHLA、EPAと正、A/LとGFRとは負相関、脂質異常症では脂肪酸分画に変化がみられ、MetSでは女性で高DHLA、蛋白尿陽性、男性で低GFRであった。以上より、CKD、脂肪酸分画と蛋白尿の関連性は糸球体や血管内皮機能障害を反映している可能性がある。

近年、慢性腎臓病（CKD）と生活習慣病であるメタボリックシンドローム（MetS）との関連が注目されており、他方、MetSの独立した危険因子としてCKDも考えられ<sup>1-8)</sup>、さらに多価不飽和脂肪酸の関与が示されている<sup>9-12)</sup>。そこで、今回、外来健診集団においてこれらの背景を検索するため、各臨床パラメーターとMetSの頻度およびスポット蛋白尿と血中脂肪酸分画の臨床的意義を比較検討し、2～3の知見を得たので報告する。

## 対象および方法

対象は平成19年度外来健診者（346名中）159例（平均年齢 $66.9 \pm 9.6$ 歳：男性55例、女性104例）で、臨床検査項目はBMI（ $Kg/m^2$ ）、ウエスト周囲長（Waist:cm）、TC（mg/dl）、HDL-C（mg/dl）、TG（mg/dl）、LDL-C（mg/dl:Friedewaldの式による）、空腹時血糖（FPG:mg/dl）、IRI（ $\mu g/ml$ ）、HOMA-IR、アディポネクチン（Adipo:  $\mu g/ml$ ）、レプチン（Leptin:ng/ml）、PUFA（Polyunsaturated fatty acid）としてはジホモ $\gamma$ -リノレイン酸（GC法：DHLA  $\mu g/ml$ ）、アラキドン酸（AA）、エイコサペンタエン酸（EPA）およびドコサヘキサエン酸（DHA）をすでに報告<sup>13-15)</sup>した方法で測定した。高血圧の臨床的頻度は52.8%、 $FPG \geq 110mg/dl$ は11.3%（ $HbA1c \geq 5.5$ は30.2%）、脂質異常症は28.9%で、CKDとしての尿蛋白の有無（スポット尿 $\geq \pm$ を陽性）と、血清クレアチニン（S-Creat）および $eGFR (ml/min/1.73m^2) = 0.741 \times 175 \times Age^{-0.203} \times Cr^{-1.154}$ （女性は $\times 0.742$ ）を併せて検討した。なお、MetSの診断はメタボリックシンドローム診断基準検討委員会<sup>16)</sup>、CKDは日本腎臓学会<sup>17)</sup>のガイドラインに従った。有意差検定はStudent's t test および $\chi^2$ 検定によった。

## 結 果

表1に対象の性別臨床的背景の比較を示す。蛋白尿陽性の頻度は男性が有意の高く、S-Creatも同様であり、MetSの頻度は男性16.9%、女性10%で、表には示さな

表1 健診集団の臨床的背景—性別比較—

No		Total 159	Male 59	Female 100
Age	(y. o.)	66.9±9.6	68.0±10.5	66.4±9.1
BMI	(Kg/m/m)	22.6±4.6	21.9±3.9	23.1±4.9
Waist	(cm)	83.9±9.7	83.6±9.7	84.4±10.1
SP	(mmHg)	136±14	134±16	137±12
DP	(mmHg)	80±6	81±6	80±5
HT	(%)	52.80%	49.20%	56.00%
MetS	(%)	12.60%	16.90%	10.00%
Proteinuria	(%)	27.00%	36.40% *	22.00%
S-Creat	(mg/dl)	0.65±0.17	0.77±0.20 **	0.59±0.11
GFR	#	80.2±16.6	81.4±18.6	79.3±15.2

\*p&lt;0.05, \*\*p&lt;0.01

# eGFR: ml/min/1.73/m/m

いが DHLA, AA および EPA は女性が高値を示したが, GFR には差異はなく<sup>15)</sup>, その他, TC, LDL-C, Adipo および Leptin とともに男性が低値であった。そこで, 蛋白尿の有無についてみると, 陽性群で高血圧 (HT) と MetS および S-Creat が有意の高頻度高値を示したが, 血清脂肪酸分画には明らかな差異は認められなかった。しかし, 蛋白尿陽性群では年齢肥満に関係なく男性が高頻度で, 低 TC, 低 HDL-C, 高 FPG, 高 HbA1c および高 HOMA がみられたため<sup>15)</sup>, 性別比較を行った (表2)。なお, スポット蛋白尿±はおおよそ尿中アルブミン70~150mg/g. Cr, +は200~300mg/g. Cr に相当すると思われる<sup>18)</sup>。蛋白尿陽性群では HT および MetS とその頻度は増加傾向を示し, 女性において有意であったが, 男性においては S-Creat において上昇傾向を認めた。血中脂肪酸分画では男性において AA/EPA の低下と, さらに, FPG および HOMA の高値が認められ, 蛋白尿陽性女性群において TG の増加傾向が認められたが有意ではなかった。

次に, CKD の病期を GFR レベルにより 1~3 期に分類した (表3) GRF は加齢共に低下, 有意ではないが BMI および Waist は漸増を示し, FPG, HbA1c および HOMA も同様であった。Adipo には一定の傾向はなかったが, Leptin は GFR の低下と共に軽度の漸増した。脂肪酸分画では腎機能の低下と共に EPA および DHA の減少傾向, さらに AA/EPA の増加傾向を示し, MetS も各々 8%, 14%, 17% と同様であった。蛋白尿陽性頻度は GFR 60 以上で 24~25%, 60 未満で 50% である。さらに, GFR と各臨床項目との相関関係を表4に示す。GFR は年齢と SP において有意の負相関, HbA1c 負相関傾向, S-Creat は TC 負相関を認めたが, 脂肪酸分画との関連はみられなかった。なお, GFR と S-Creat の

表2 健診集団の尿蛋白有無と男女別比較

尿蛋白	男性 (+)	男性 (-)	女性 (+)	女性 (-)
No	20	35	23	81
Age (y. o.)	71.1±8.2	66.3±11.2	66.2±7.4	66.9±8.3
BMI (kg/m/m)	23.1±2.9	21.2±4.3	22.7±3.7	23.1±5.2
Waist (cm)	86.4±10.4	81.5±9.3	86.3±9.9	83.6±10
TC (mg/dl)	184±51	198±35	217±34	222±26
HDL-C (mg/dl)	56.0±14.4	60.1±18.1	62.1±17.6	63.3±17.4
TG (mg/dl)	117±71	114±65	133±77	111±50
LDL-C (mg/dl)	117±28	114±30	127±36	138±27
FPG (mg/dl)	104±28*	91.6±9.9	98.3±24.1	90.9±12
HbA1c (%)	5.70±1.04	5.23±0.66	5.54±0.67	5.37±0.67
F-IRI (μU/ml)	4.89±2.34	3.68±2.85	4.74±2.65	4.46±2.35
HOMA-IR	1.36±0.96*	0.84±0.63	1.25±1.12	1.01±0.58
Adipo (μg/ml)	9.05±5.32	11.4±6.55	11.6±5.84	12.8±6.04
Leptin (ng/ml)	3.92±2.74	2.96±2.34	6.52±4.42	8.76±8.37
A/L	4.44±4.55	7.19±7.66	3.14±3.62	2.92±3.30
DHLA (μg/ml)	33.6±11.0	32.0±11.9	40.3±15.1	39.4±12.6
AA	142±22	145±31	171±36	167±33
EPA	173±41	161±61	194±48	186±50
DHA	94.5±34.3	97.3±68.2	87.2±38.1	89.3±46.8
AA/EPA	0.86±0.24*	1.00±0.36	0.94±0.35	0.96±0.35
AA/E+D	0.57±0.20	0.66±0.28	0.66±0.27	0.67±0.27
SP (mmHg)	136±19	133±14	139±15	136±12
DP	81±7	80±6	83±6	80±5
S-Creat (mg/ml)	0.84±0.28*	0.73±0.14	0.62±0.14	0.58±0.09
GFR	75.2±19.5	84.9±17.2	76.7±18.0	80.0±14.4
HT (%)	70%	42.90%	78.30%*	44.40%
MetS (%)	30%	11.40%	17.40%*	4.90%

\*p&lt;0.05

eGFR: ml/min/1.73/m/m

相関係数は-0.734であった。

また, 表には示さないが, ウエスト肥満では HT, MetS および蛋白尿の頻度が有意に高く, S-Creat の高値がみられ, その他, 高 TG 低 HDL-C, 低 Adipo 高 Leptin と高 EPA と高 DHA が認められた。そこで, 性別に BMI (25kg/m<sup>2</sup>以上) の比較を表5に示す。ウエスト肥満と同様な成績であるが, 女性の BMI 肥満で DHLA が高値を示したが, EPA および DHA には差異を認めなかった。HT および MetS は当然肥満群が高頻度であったが, GFR および S-Creat には性別の差異はなかった。なお, 男性において BMI<25 vs ≥25 で蛋白尿陽性頻度は 32% vs 63% であった。HbA1c ≥5.4% の臨床的特徴は高齢, ウエスト肥満, 高 TG 低 HDL-C, インスリン抵抗性, 高 DHLA と HT, MetS および蛋白尿陽性頻度であった (表6)。なお, S-Creat および GFR には差異はなかった。高血圧の有無においても検討したが, 表7の如く, HbA1c と同様で MetS および蛋白尿の頻度は高く, GFR は HT+ で有意の低下を認めた。さらに, 収縮期血圧

表3 GFR からみた健診集団の臨床的比較

	GFR $\geq$ 90	GFR 89-60	GFR $\leq$ 59
No	50	97	12
Age	63.1 $\pm$ 8.1	<* 68.8 $\pm$ 5.8	70.9 $\pm$ 5.8
BMI	22.1 $\pm$ 3.5	22.4 $\pm$ 3.7	23.3 $\pm$ 3.4
Waist	82.6 $\pm$ 10.1	84.3 $\pm$ 9.7	86.6 $\pm$ 10.9
TC	211 $\pm$ 36	211 $\pm$ 36	215 $\pm$ 42
HDL-C	59.8 $\pm$ 17.5	63.2 $\pm$ 17.8	54.7 $\pm$ 7.2
TG	119 $\pm$ 59	113 $\pm$ 64	121 $\pm$ 34
LDL-C	127 $\pm$ 29	129 $\pm$ 30	134 $\pm$ 29
FPG	92.5 $\pm$ 13.4	94.1 $\pm$ 17.2	96.0 $\pm$ 28.0
HbA1c	5.28 $\pm$ 0.45	5.46 $\pm$ 0.83	5.51 $\pm$ 0.82
F-IRI	4.52 $\pm$ 2.89	4.30 $\pm$ 2.24	4.56 $\pm$ 3.26
HOMA-IR	1.03 $\pm$ 0.65	1.04 $\pm$ 0.68	1.25 $\pm$ 1.47
Adipo.	10.3 $\pm$ 6.06	12.8 $\pm$ 6.16	10.3 $\pm$ 4.57
Leptin	6.25 $\pm$ 5.28	6.61 $\pm$ 7.62	7.54 $\pm$ 5.52
A/L	3.92 $\pm$ 4.96	4.33 $\pm$ 5.29	2.60 $\pm$ 2.81
DHLA	38.6 $\pm$ 13.1	35.6 $\pm$ 12.9	44.4 $\pm$ 11.3
AA	156 $\pm$ 26	160 $\pm$ 34	169 $\pm$ 48
EPA	182 $\pm$ 60	180 $\pm$ 50	177 $\pm$ 60
DHA	96.6 $\pm$ 56.4	91.5 $\pm$ 48.3	77.2 $\pm$ 34.2
AA/EPA	0.94 $\pm$ 0.33	0.95 $\pm$ 0.34	0.99 $\pm$ 0.36
DH+AA/D+E	0.80 $\pm$ 0.33	0.80 $\pm$ 0.33	0.88 $\pm$ 0.17
SP	133 $\pm$ 14	137 $\pm$ 13	137 $\pm$ 14
DP	80 $\pm$ 6	81 $\pm$ 6	80 $\pm$ 5
HT	52%	51%	75%
MetS	8%	14%	17%
Proteinuria	24%	25%	50%
F:M	33:64	5:7	17:33
S-Creat	0.53 $\pm$ 0.09	<* 0.67 $\pm$ 0.10	<* 1.01 $\pm$ 0.30
GFR	98.9 $\pm$ 10.8	<* 74.5 $\pm$ 7.2	<* 48.7 $\pm$ 6.9

\*p&lt;0.005

表5 健診集団における BMI の臨床的性別比較

	男性		女性	
BMI	<25	$\geq$ 25	<25	$\geq$ 25
No	47	8	83	21
Age	68.6 $\pm$ 10.7	65.8 $\pm$ 9.1	66.9 $\pm$ 8.5	65.5 $\pm$ 6.7
BMI	21.1 $\pm$ 3.7	26.6 $\pm$ 1.4*	21.5 $\pm$ 2.4	28.9 $\pm$ 3.3***
Waist	81.1 $\pm$ 8.3	97.5 $\pm$ 5.9**	81.3 $\pm$ 8.2	95.0 $\pm$ 9.2***
TC	194 $\pm$ 42	194 $\pm$ 43	220 $\pm$ 32	223 $\pm$ 22
HDL-C	60.4 $\pm$ 17.6	49.5 $\pm$ 8.0**	64.9 $\pm$ 17.7	54.9 $\pm$ 13.0*
TG	105 $\pm$ 47	181 $\pm$ 118***	108 $\pm$ 51	145 $\pm$ 73***
LDL-C	115 $\pm$ 29	116 $\pm$ 25	133 $\pm$ 31	140 $\pm$ 24
HbA1c	5.31 $\pm$ 0.67	5.88 $\pm$ 1.40	5.41 $\pm$ 0.69	5.42 $\pm$ 0.58
FPG	94.1 $\pm$ 15.3	108 $\pm$ 33	91.0 $\pm$ 14.7	98.4 $\pm$ 18.1*
F-IRI	3.72 $\pm$ 2.63	6.77 $\pm$ 2.17***	3.97 $\pm$ 1.92	6.56 $\pm$ 3.0***
HOMA-IR	0.90 $\pm$ 0.70	1.83 $\pm$ 0.96***	0.92 $\pm$ 0.67	1.60 $\pm$ 0.76**
Adipo.	11.3 $\pm$ 6.2	5.1 $\pm$ 1.4**	13.2 $\pm$ 6.3	10.5 $\pm$ 3.9
Leptin	2.70 $\pm$ 1.95	6.64 $\pm$ 2.74*	6.57 $\pm$ 4.49	14.8 $\pm$ 12.8**
A/L	7.46 $\pm$ 7.01	0.91 $\pm$ 0.48**	3.41 $\pm$ 3.58	1.29 $\pm$ 1.10**
DHLA	31.4 $\pm$ 10.6	38.1 $\pm$ 15.0	37.9 $\pm$ 11.9	45.7 $\pm$ 16.2*
AA	144 $\pm$ 28	149 $\pm$ 24	170 $\pm$ 33	160 $\pm$ 34
EPA	164 $\pm$ 56	180 $\pm$ 40	185 $\pm$ 50	193 $\pm$ 50
DHA	97.2 $\pm$ 62.0	94.2 $\pm$ 30.9	88.9 $\pm$ 41.0	88.3 $\pm$ 56.0
AA/EPA	0.96 $\pm$ 0.35	0.85 $\pm$ 0.16	0.97 $\pm$ 0.34	0.89 $\pm$ 0.33
SP	134 $\pm$ 16	139 $\pm$ 17	134 $\pm$ 12	145 $\pm$ 10***
DP	80 $\pm$ 6	86 $\pm$ 6	80 $\pm$ 5	83 $\pm$ 6*
HT	47%	88%*	40%	85%***
MetS	11%	63%**	1%	45%***
Proteinuria	32%	63%	23%	20%
S-Creat	0.75 $\pm$ 0.15	0.88 $\pm$ 0.30	0.59 $\pm$ 0.11	0.58 $\pm$ 0.08
GFR	82.1 $\pm$ 17.2	77.1 $\pm$ 25.7	79.0 $\pm$ 16.0	80.4 $\pm$ 10.8

\*p&lt;0.05, \*\*p&lt;0.01, \*\*\*p&lt;0.005

表4 健診集団における GFR と各臨床項目の相関

	GFR	S-Creat
Age	-0.293***	0.131
BMI	-0.069	0.025
Waist	-0.124	0.121
TC	-0.034	-0.174**
HDL-C	0.057	-0.144*
TG	-0.042	0.065
LDL-C	-0.071	-0.127
FPG	-0.08	0.089
HbA1c	-0.145*	0.086
F-IRI	-0.034	0.025
HOMA-IR	-0.093	0.081
Adipo.	-0.093	0.089
Leptin	-0.091	-0.104
A/L	0.047	-0.071
DHLA	-0.011	-0.101
AA	-0.028	-0.135
EPA	0.032	-0.131
DHA	0.065	0.001
AA/EPA	-0.011	0.021
AA/E+D	-0.016	-0.019
SP	-0.155**	-0.008
DP	-0.025	0.034
GFR	1	-0.734****

\*p&lt;0.1 \*\*p&lt;0.05 \*\*\*p&lt;0.01 \*\*\*\*p&lt;0.001

(SP) および拡張期血圧 (DP) と各臨床パラメーターとの相関を表8に示す。SPは年齢、肥満度、F-IRI, HOMA, Leptin, DHLA, EPAと正、A/LとGFRとは負相関を示し、DPとは肥満度、EPAと正、A/L, AA/EPA, AA/E+Dとは負相関を認めた。脂質異常症に関して、低HDL-Cと高TGを正常群と比較した(表9)。両群間において、蛋白尿陽性頻度、GRFに有意差は認められなかったが、MetSは低HDL-Cで35.7%, 高TGで40.6%と高頻度であり、HTも同様な傾向であった。その他の臨床的特徴は前者で低HDL-C高TG, 低AdipoとAAおよびDHAの低値, また、後者では肥満, 低HDL-C高TGとF-IRI, HOMA, Leptin, DHLA, EPAの高値, AdipoとA/Lの低値が認められ、これらのことは低HDL-Cと高TGでは脂質代謝背景が異なっている可能性がある。

MetSの臨床所見は高血圧, 蛋白尿, S-CreatおよびGFRの明らかな変化と肥満, 低HDL-C高TG, インスリン抵抗性, 低Adipo高Leptinおよび高DHLAであった。それらを性別にて検討した(表10)。表の如く, 性

表 6 健診集団における HbA1c レベルと脂肪酸分画

	≤ 5.3	≥ 5.4
No	95	64
Age	60.0±9.7 ***	68.3±9.4
BMI	22.4±4.6	23.1±4.5
Waist	81.5±9.0 ***	87.5±10.2
TC	211±38	212±35
HDL-C	64.1±17.7*	57.8±15.8
TG	104±55 **	133±66
LDL-C	129±29	127±33
FPG	88.3±8.7 ***	102±22
HbA1c	5.06±0.24***	5.93±0.84
F-IRI	4.06±0.25**	4.88±2.58
HOMA-IR	0.90±0.59***	1.27±0.91
Adipo	12.9±6.29	10.2±5.59
Leptin	5.58±4.77*	8.02±8.44
DHLA	35.1±11.8*	40.2±14.3
AA	158±31	162±36
DHA	91.4±50	82.9±51
EPA	177±51	184±53
M:F	33:61	26:39
HT	44.20%*	65.60%
MetS	5.30%*	23.40%
SP	134±15*	139±11
DP	80±6	82±5
Proteinuria	20%*	38.10%
S-Creat	0.64±0.14	0.67±0.21
GFR	81.9±15.8	77.8±17.7

\*p&lt;0.05, \*\*p&lt;0.01, \*\*\*p&lt;0.005

表 8 健診集団における血圧と臨床的相関関係

	SP	DP
BP		
Age	0.398***	0.092
BMI	0.251***	0.252***
Waist	0.422***	0.368***
TC	0.029	0.094
HDL-C	0.019	0.102
TG	0.083	0.066
LDL-C	0.07	-0.032
FPG	0.109	0.132
F-IRI	0.167*	0.019
HOMA-IR	0.224**	0.106
Adipo.	-0.126	-0.138
Leptin	0.288***	0.15
A/L	-0.302***	-0.186*
DHLA	0.214**	0.056
AA	0.105	-0.033
EPA	0.199*	0.211**
DHA	0.138	0.132
AA/EPA	-0.105	-0.21**
AA/E+D	-0.098	-0.188*
S-Creat	-0.008	0.003
GFR	-0.155*	-0.025

\*p&lt;0.05 \*\*p&lt;0.01 \*\*\*p&lt;0.005

表 7 外来健診における高血圧の有無の臨床比較

	+	-
No	84	75
Age	69.7±7.8 ***	63.8±10.4
BMI	23.5±3.9 *	21.7±5.1
Waist	88.1±9.3 **	79.2±8.3
TC	211±38	212±35
HDL-C	59.5±17.1	63.7±17.1
TG	127±66 *	101±51
LDL-C	128±26	128±34
FPG	97.0±20.5*	90.0±11.0
HbA1c	5.49±0.75	5.32±0.70
F-IRI	4.95±2.64***	3.76±2.25
HOMA-IR	1.24±0.87**	0.84±0.53
Adipo.	10.3±5.7 ***	13.5±6.2
Leptin	8.08±8.35**	4.87±3.85
DHLA	40.1±13.7*	33.9±11.3
AA	162±36	157±30
DHA	95.9±54.8	87.6±44.3
EPA	188±51	171±53
AA/EPA	0.91±0.31	1.00±0.36
AA/E+D	0.63±0.25	0.68±0.27
MetS	22.60%**	1.30%
M:F	29:55	30:45
SP	144±11 ***	127±10
DP	83±6 *	78±4
Proteinuria	38%**	15%
S-Creat	0.67±0.21	0.63±0.12
GFR	77.8±17.1*	83.0±15.8

\*p&lt;0.05, \*\*p&lt;0.01, \*\*\*p&lt;0.005

表 9 脂質異常症と脂肪酸分画の臨床像

	HDL-C<40	TG≥150	Normal
No	14	32	113
Age	68.5±9.7	65.3±8.2	67.5±8.9
BMI	21.8±6.4	23.8±3.9	22.5±4.5
Waist	87.1±11.2	89.1±10.8**	82.4±9.2
TC	197±50	219±27	211±36
HDL-C	35.9±3.0 **	52.3±11.3*	66.5±16.1
TG	136±53 **	213±62 ***	89.0±24.0
LDL-C	134±47	125±32	135±28
FPG	101±25	94.5±19.6	92.4±14.7
HbA1c	5.67±0.80	5.57±0.97	5.33±0.62
F-IRI	5.14±2.16*	5.74±3.09**	3.98±2.26
HOMA-IR	1.32±0.78	1.36±0.82**	0.94±0.69
Adipo.	9.43±6.42*	8.39±4.80*	13.0±5.98
Leptin	7.89±7.23	9.28±7.02*	5.89±6.80
A/L	3.10±4.26	2.27±3.73*	4.60±5.29
DHLA	37.3±10.8	49.9±13.1**	34.0±11.1
AA	134±29 **	170±37	159±32
EPA	163±69	207±48 **	176±52
DHA	64.9±39.2*	91.6±42.0	94.7±50.9
AA/EPA	0.95±0.44	0.86±0.28	0.97±0.34
AA/E+D	0.68±0.29	0.60±0.21	0.66±0.27
SP	140±12	136±14	136±14
DP	80±5	80±6	81±7
HT	71.40%	65.60%	49.50%
MetS	35.70%**	40.60%**	2.50%
Proteinuria	35.70%	31.30%	24.70%
S-Creat	0.65±0.14	0.68±0.23	0.64±0.15
GFR	78.7±12.4	78.2±15.1	81.0±16.5

\*p&lt;0.05, \*\*p&lt;0.01, \*\*\*p&lt;0.005

表10 健診集団におけるメタボリックシンドロームの性別比較

MetS+/-	男性		女性	
	MetS +	-	MetS +	-
No	10	45	10	94
Age	68.5±10.9	68.1±10.4	65.3±5.7	66.8±8.4
BMI	**25.3±2.4	21.2±3.8	**27.7±2.5	22.5±4.8
Waist	**95.7±6.7	80.7±8.2	**99.8±5.5	82.4±8.9
TC	202±42	192±42	225±21	220±31
HDL-C	**49.0±13.6	61.0±17.0	**47.7±10.8	64.5±17.2
TG	***195±97	99±42	***198±68	107±50
LDL-C	114±34	116±28	135±31	135±30
FPG	**114±31	92±13	*102±25	91±14
HbA1c	**6.2±1.5	5.3±0.5	5.7±0.8	5.3±0.7
F-IRI	***6.29±2.77	3.68±2.56	***6.31±1.95	4.30±2.39
HOMA-IR	***1.83±1.07	0.86±0.61	*1.62±0.67	0.99±0.72
Adipo.	***5.7±3.4	11.4±6.1	9.5±3.1	12.9±6.2
Leptin	***5.95±3.18	2.69±1.92	*14.5±8.32	7.56±7.34
A/L	*2.01±2.78	7.19±7.14	1.16±0.99	3.17±3.45
DHLA	34.8±14.2	31.3±10.3	***55.0±13.5	37.8±12.1
AA	153±31	143±27	150±39	169±33
EPA	175±45	164±56	206±50	185±50
DHA	94.4±37.5	97.3±62.4	80.1±66.5	89.6±42.1
AA/EPA	0.94±0.33	0.95±0.33	0.78±0.31	0.98±0.34
HT	***90%	44%	***100%	47%
SP	141±11	133±16	*145±13	136±12
DP	84±7	80±6	*84±7	80±5
Proteinuria	60%	31%	*50%	19%
S-Creat.	*0.90±0.32	0.74±0.16	0.60±0.09	0.59±0.11
GFR	*69.9±16.6	84.0±18.2	77.6±13.1	79.5±15.5

\*p&lt;0.05, \*\*p&lt;0.01, \*\*\*p&lt;0.005

別で MetS の各項目に差異がみられたのは HbA1c-11, Adipo, DHLA, 高血圧, 蛋白尿陽性頻度, S-Creat, GFR で, とくに, 男性 MetS+/- で 69.9±16.6/84.0±18.2 を示し, その他は上述の結果同じパターンを示した。そこで, 蛋白尿陽性頻度を各臨床項目別に比較した (表 11)。蛋白尿陽性率は HbA1c≥5.8 の 52.2%, MetS+ お

表11 健診集団における臨床所見別蛋白尿陽性頻度

	蛋白尿陽性 (%)
Total	27
Male	36.4
Female	22.1
Waist obesity +/-	39.2/21.0
<85/≥90	18.5/37.2
HbA1c ≤5.3/≥5.4	20.0/38.1
≤5.1/≥5.8	19.6/52.2
HT +/-	38.0/15.0
HypoHDL-C<40	35.7
HyerTG ≥150	31.3
MetS +/-	50.0/27.3
GFR <60	50

よび GFR<60 の 50%, ウエスト肥満の 39.2%, HbA1c≥5.4 38.1%, HT の 38% の順であった。

## 考 察

近年, 多価不飽和脂肪酸 (PUFA) の生理的, 臨床的意義に関して多くの報告<sup>19-23)</sup>がある。疫学的には Dyerberg, Bang らはイヌイットの人々に心筋梗塞, 乾癬, 気管支喘息, 糖尿病, 甲状腺中毒症などが少ないことを報告<sup>19, 20)</sup>し, また, Kremer 等<sup>21, 22)</sup>は ω3 PUFA が慢性関節リウマチに有用であることを示した。その臨床的機序として, ω6 系脂肪酸に対し ω3 系のプロスタノイドが拮抗的に作用し, 抗炎症, 免疫抑制的に働くと考えられ, 臨床的には α リノレイン酸を含む EPA および DHA は抗血小板作用, 脂質改善作用, 抗アレルギー作用, 抗インスリン抵抗性作用などが認められている<sup>23)</sup>。また, Fish oil による心血管イベント抑制や EPA/AA の血圧への関与も報告<sup>24-29)</sup>され, 自己免疫性腎炎ラットでは自己抗体や蛋白尿減少が認められている<sup>30, 31)</sup>。

さらに, メタボリックシンドローム (MetS) と慢性腎臓病 (CKD) との関連が注目され多くの報告<sup>1-8, 32, 33)</sup>があるが, 今回, 生活習慣病および蛋白尿陽性頻度と血中脂肪酸分画と他の各臨床項目とを比較検討したが, 血中 ω6 / ω3 脂肪酸分画との関連性の報告<sup>34, 35)</sup>は少ない。Hisayama Study では MetS の有無で CKD の累積発症率は 10.6% vs 4.8% と報告<sup>5)</sup>され, その頻度は危険因子数とともに増大しており, 同様な結果を Chen<sup>4)</sup> ら, Kurella<sup>8)</sup> も示している。その他, アメリカインディアンにおいても MetS と CKD の相互の関与が示されている<sup>31)</sup>。肥満では糸球体濾過率は上昇しており, インスリン感受性と蛋白尿出現頻度は負相関するとされている<sup>12, 33, 34)</sup>。今回の成績でも, ウエスト肥満では低 Adipo, 高 Leptin, 高 HOMA, 高血圧で蛋白尿陽性率は有意の高値を示した。また, 早期 CKD には GRF と CRP の関与は少なく, CRP は CVD と S-Alb に相関し<sup>24)</sup>, 臨床的に hs-CRP と HDL-C の負相関が報告<sup>13, 14)</sup>されており, これらの生活習慣病の背景には炎症や代謝関与の因子および血管内皮細胞への上流遺伝子が重要となる<sup>36-39)</sup>。さらに, √hs-CRP と HOMA-IR は r=+0.317, L/A とは r=+0.332 の正相関として認められ<sup>13, 14)</sup>, 内臓脂肪と炎症関連因子に興味をもたれる。また, インスリン抵抗症候群では高血圧と糖代謝障害が microalbuminuria に関与しているとされる<sup>40-45)</sup>。今回の結果でも, 蛋白尿陽性群で高血圧

と HOMA の有意の上昇がみられ、他の臨床項目の関連は少なく、肥満症の改善が MetS から CKD への併発予防となるされている<sup>33,34)</sup>。また、肥満や脂質代謝異常も MetS や CKD の危険因子とされ、focal segmental glomerulosclerosis や glomerulohypertrophy、すなわち、脂肪性腎症として報告<sup>46)</sup>されている。今回の本成績において、GFR と HbA1c は負相関傾向を示し、さらに、糸球体内皮機能異常を示す 2 型糖尿病での microalbuminuria は aging にリンクしているとの報告<sup>47)</sup>もある。

最近、臨床疫学的に心血管疾患に関して PUFA の重要性が示唆されている<sup>48,49)</sup>。INTERLIPID<sup>50)</sup>、INTERMAP<sup>51)</sup> study において報告されたように欧米化した生活習慣や食生活のアンバランスが動脈硬化の背景としての MetS や CKD に重要な成因と考えられる。すなわち、生体の炎症反応は aging や動脈硬化性変化に関与しており、飽和脂肪酸、とくに、FFA (パルミチン酸) マクロファージ系経路<sup>52)</sup>や酸化ストレス<sup>39,53,54)</sup>および  $\omega$ 6 系脂肪酸の摂取過剰が早期動脈硬化に影響し、耐糖能異常や microalbuminuria を惹起しているものと推察される。そこで、多価不飽和脂肪酸 (PUFA) と CKD および MetS との関連性を検討してみた。一般的に、血中各脂肪酸レベルはその食事摂取にリンクしており<sup>15,35)</sup>、健診集団の脂肪酸分画は社会的文化を背景としていることになる。本県において糖尿病が多いということはこれらのことと関連していると考えられ<sup>13-15)</sup>、とくに、血圧、耐糖能および脂質異常との関連が注目される。MetS において  $\omega$ 6 HDL-C と TG が関与し、血圧との相関においても SP と A/L が負相関、DHLA とは正相関がみられたこと、さらに、TC と S-Creat が  $r = -0.174$  ( $p < 0.05$ )、S-Creat と GFR は  $r = -0.743$  ( $p < 0.001$ ) の相関を示した。著者は PWV と TC、LDL-C と負相関<sup>55)</sup>、TC と  $\Delta$ IRI/ $\Delta$ BS と正相関を報告<sup>13,14)</sup>している。早期動脈硬化においては LDL-C が血管コンプライアンスを増大させることを Lehman<sup>56)</sup>や Asmar ら<sup>57)</sup>が示しており、これらの結果には興味をもたれ、今回の成績においても早期 GFR の低下とともに LDL-C と FPG は漸増を認め、Muntner ら<sup>58)</sup>は CKD のリスクとして TG と HDL-C を報告している。

他方、 $\omega$ 3 PUFA、特に、EPA は抗炎症、免疫抑制、抗血栓作用、脂質代謝改善、心血管イベント抑制等を有しており<sup>19-23,27,59)</sup>、動物実験系ではインスリン抵抗性改善、PPARs のリガンド<sup>60)</sup>となる LTB<sub>4</sub> の抑制と CD8 T 細胞への影響や肝での SREBP-1c 活性を抑制することが示されている<sup>61-63)</sup>。臨床的に n-3 脂肪酸や mediterranean-

style diet<sup>11)</sup>による MetS や Sudden death 抑制効果<sup>27)</sup>が示され、さらに、アデポサイトカインとの関連が Peyron-Caso ら<sup>44)</sup>、Li ら<sup>48)</sup>により報告されている。これらの共通した因子としてリガンドの作用を有する PUFA としての血管内皮細胞への作用や PPAR $\gamma$  の関与が推察されている<sup>64-67)</sup>。また、Luo ら<sup>42)</sup>によると、細胞膜リン脂質の脂肪酸不飽和度はインスリン作用に相関し、 $\omega$ 3 PUFA はインスリン刺激糖取り込みを亢進させること報告し、著者<sup>13,14)</sup>は HOMA-IR と 75gGTT 負荷後 FFA の正相関を認め、glucose-fatty acid cycle の関与<sup>68,69)</sup>が考えられる。これらのことより、摂取脂肪酸の  $\omega$ 6/ $\omega$ 3 比のアンバランスが脂肪組織や糸球体内皮細胞膜の脂肪酸構成の inflammatory-link-reaction を亢進させ、生活習慣上の重要なリポトキシシテ関連因子<sup>70)</sup>と思われる。すなわち、スポット蛋白尿の有無は臨床病態上、早期血管内皮病変と考えられ MetS と CKD の相互の関連性が推察されるが、他方、近年、Grundy<sup>71)</sup> MetS の概念に対して言及している。

(なお、本論文要旨の一部は第236回徳島医学会で報告した。2007年、徳島)

## 謝 辞

本論文作成にあたりご協力いただいた徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部代謝栄養分野中屋 豊教授および第一三共(株)の各位に深謝いたします。

## 文 献

- 1) Hoehner, C. N., Greenlind, K. J., Rith-Najarian, S., Casper, M. L., *et al.* : Association of the insulin resistance syndrome and microalbuminuria among nondiabetic native American. The Inter Trial Heart-Project. J. Am. Soc. Nephrol., 13 : 1626-1634, 2002
- 2) Chen, J., Munter, P., Hamm, L. L., Fonseca, V., *et al.* : Insulin resistance and risk of chronic kidney disease in nondiabetic US adults. J. Am. Soc. Nephrol., 14 : 467-477, 2003
- 3) Dalaniappan, I., Carnethon, M., Fortmann, S. P. : Association between microalbuminuria and the metabolic syndrome. NHANES III. Am. J. Hypertens., 16 : 952-958, 2003

- 4) Chen, J., Munter, P., Hamm, L. L., Jones, D. W., *et al.* : The metabolic syndrome and chronic kidney disease in US adults. *Ann. Intern. Med.*, **140** : 167-174, 2004
- 5) Ninomiya, T., Kiyohara, Y., Kibo, M., Yonemoto, K., *et al.* : Metabolic syndrome and CKD in a general Japanese population. The Hisayama city. *Am. J. Kidney Dis.*, **48** : 383-391, 2006
- 6) Whaler-Connell, A., Pave, B. S., Afroze, A., Bakris, G. L. : Obesity and insulin resistance as risk factors for chronic kidney disease. *J. Cardiometabo. Syndr.*, **1** : 209-214, 2006
- 7) Tozawa, M., Iseki, C., Tokashiki, K., Chinen, S., *et al.* : Metabolic syndrome and risk of developing chronic kidney disease in Japanese adults. *Hypertens Res.*, **30** : 937-943, 2007
- 8) Kurella, M., Lo, J. C., Chertou, G. M. : Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **16** : 2134-2140, 2005
- 9) Donadio, J. V., Bergstahl, E. J., Offord, K. P., Spencer, D. C., *et al.* : A control trial of fish oil in IgA nephropathy. *N. Engl. J. Med.*, **331** : 1194-1199, 1994
- 10) Gadebeky, C. A., Shrayef, M. Z., LaPorte, F. B., Egan, B. M., *et al.* : Lipid enhance alpha 1 adrenoreceptor sensitivity in patients with chronic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.*, **44** : 446-454, 2004
- 11) Esposito, K., Marfella, R., Ciotola, M., DiPerlo, C., *et al.* : Effects of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA*, **292** : 1440-1446, 2004
- 12) Chalmers, L., Kaski, F. J., Bangbala, O. : The role of obesity and its bioclinical correlates with progression of chronic kidney disease. *Adv. Chronic. Kidney Dis.*, **13** : 352-364, 2006
- 13) 三谷裕昭 : 外来健診におけるメタボリックシンドロームとHbA1c 5.4~5.7%の臨床的意義—とくに、hs-CRPとインスリン抵抗性について—. *四国医誌*, **63** : 127-133, 2007
- 14) 三谷裕昭 : HbA1c 5.4~5.7%を示す外来健診における高血圧とメタボリックシンドロームに関する臨床的検討. *Geriatr Med*, **46** : 284-291, 2008
- 15) 三谷裕昭 : 健診集団における血中脂肪酸分画とメタボリックシンドロームに関する臨床的検討. *四国医誌*, **64** : 137-144, 2008
- 16) メタボリックシンドローム診断基準委員会 : メタボリックシンドロームの定義と診断基準. *日内会誌*, **94** : 127-133, 2007
- 17) 日本腎臓学会 編 : CKD 診療ガイド. 東京医学社, 東京, 2007
- 18) 三谷裕昭 : 2型糖尿病患者の尿中アルブミンおよび尿中IV型コラーゲンに関する臨床的検討. *四国医誌*, **58** : 220-226, 2002
- 19) Dyerberg, J., Bang, H. O., Hjorne, H. : Fatty acid composition of the plasma lipids in Greenland Eskimos. *Am. J. Clin. Nutr.*, **28** : 1958-1966, 1975
- 20) Dyerberg, J., Bang, H. O., Staffersen, E., Moncada, S., *et al.* : Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis. *Lancet*, **2** : 117-119, 1978
- 21) Kremer, J. M., Bigauette, J., Michalek, A. V., Tikechalk, M. A., *et al.* : Effects of manipulation dietary fatty acids on clinical manifestation of rheumatoid arthritis. *Lancet*, **1** : 184-187, 1985
- 22) 三谷裕昭 : EPA 投与により肺—関節症状の奏功をみた慢性関節リウマチにおける一考察. *日臨内会誌*, **9** : 178-181, 1994
- 23) 田村 泰, 瀬谷 彰, 滝野一郎, 山本恭平 他 : 魚油高度不飽和脂肪酸の抗血栓, 抗動脈硬化, 抗炎症, 免疫調節作用. 油脂の栄養と疾病. 監修 原 一郎. 幸書房, 東京, 1990, pp. 197-223
- 24) Irie, F., Iso, H., Sairenchi, T., Fukazawa, N., *et al.* : The relationships of proteinuria, serum creatinine, glomerular filtration rate with cardiovascular disease mortality in Japanese populations. *Kidney Int.*, **69** : 1264-1271, 2006
- 25) Oda, E., Hatada, K., Kimura, T., Aizawa, Y., *et al.* : Relationship between serum unsaturated fatty acid and coronary risk factors. *Int. Heart J.*, **46** : 975-985, 2005
- 26) Baylin, A., Kim, M. K., Donovan-Palmer, A., Siles, X., *et al.* : Fasting whole blood as a biomarker of essential fatty acid intake in epidemiologic studies : Comparison with adipose tissue and plasma. *Am. J. Epi.*, **162** : 373-381, 2005
- 27) Albert, C., Campos, H., Stampfer, M., Ridker, P. M., *et*

- al.* : Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. *N. Engl. J. Med.*, **346** : 1113-1118, 2002
- 28) Mortensen, J. Z., Schmidt, E. B., Nielsen, A. H., Dyerberg: The effect of N-6 and N-3 polyunsaturated fatty acids on hemostasis, bloodlipids and blood pressure. *Thromb. Haemost.*, **50** : 543-546, 1983
- 29) INTERMAP Research Group: Dietary glycemic index and load in relation to metabolic risk in Japanese female with traditional dietary habits. *Am. J. Clin. Nutr.*, **83** : 1161-1169, 2006
- 30) Chang, S. E., Chiang, B. L., Wu, W. M., Lin, B. F.: Different dietary fats influences serum and tissue lipids and anti-cardiolipin antibody levels in autoimmune prone NZB/W F1 mice. *Br. J. Nutr.*, **81** : 331-340, 1999
- 31) Prickett, J. D., Robinson, D. R., Steinberg, A. D: Effects of dietary enrichment with eicosapentaenoic acid upon autoimmune nephritis in female NZB×NZW/F1 mice. *Arthritis. Rheum.*, **26** : 133-139, 1989
- 32) Lucove, J., Vupputuri, S., Heiss, G., North, K., *et al.* : Metabolic syndrome and development of CKD in American Indians: the Strong Heart Study. *Am. J. Kidney Dis.*, **51** : 21-28, 2008
- 33) Hall, J. E., Brands, M. W., Henegar, J. R: Mechanisms of hypertension and kidney disease in obesity. *Ann. NY Acad. Sci.*, **892** : 91-107, 1999
- 34) Lastra, G., Manrique, C., Sowers, J. R.: Obesity, cardiometabolic syndrome, and chronic kidney disease: the weight of the evidence. *Adv. Chronic. Kidney Dis.*, **13** : 365-373, 2006
- 35) 肥後綾子, 藤井 香, 武田純枝, 広瀬 寛 他: メタボリックシンドローム患者の栄養摂取状況と摂取脂肪酸組成, 血清脂肪酸組成の関係. 慶応保健研究, **22** : 105-111, 2004
- 36) Lee, J. E., Choi, S. Y., Huh, W., Kim, Y. G., *et al.* : Metabolic syndrome, C-reactive protein, and chronic kidney disease in nondiabetic, nonhypertensive adults. *Am. J. Hypertens.*, **20** : 1189-1194, 2007
- 37) Menon, V., wang, X., Greene, T., Beck, G. J., *et al.* : Relationship between C-reactive protein, albumin, and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.*, **42** : 44-52, 2003
- 38) Beddhu, S., Kimmel, P. L., Ramkumar, N., Cheung, A. K: Association of metabolic syndrome with inflammation in CKD: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am. J. Kidney Dis.*, **46** : 577-586, 2005
- 39) Annuk, M., Soveri, I., Zimer, M., Lind, L., *et al.* : Endothelial function, CRP and oxidative stress in chronic kidney disease. *J. Nephrol.*, **18** : 721-726, 2005
- 40) Fujikawa, R., Okubo, M., Egusa, G., Kohno, N: Insulin resistance precedes the appearance of albuminuria in non-diabetic subjects: 6years follow up study. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, **53** : 99-106, 2001
- 41) Mykkanen, L., Xaccaro, D. J., Wagenknecht, L. E., Robbins, D. C., *et al.* : Microalbuminuria is associated with insulin resistance in nondiabetic subjects: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes*, **47** : 798-800, 1998
- 42) Lou, J., Rizkalla, S. W., Boillot, J., Alamowitch, C., *et al.*: Dietary (n-3) polyunsaturated fatty acids improve adipocyte insulin action and glucose metabolism in insulin-resistance rats: relation to membrane fatty acids. *J. Nutr.*, **126** : 1951-1958, 1996
- 43) Ishimura, E., Taniwaki, H., Tsuchida, T., Obatake, N., *et al.* : Urinary albumin excretion associated with arterial wall stiffness rather than thickness in type 2 diabetic patients. *J. Nephrol.*, **20** : 204-211, 2007
- 44) Peyron-Caso, E., Tavern, M., Guerre-Millo, M., Veronesi, A., *et al.* : Dietary (n-3) polyunsaturated fatty acids up-regulate plasma leptin in insulin-resistant rats. *J. Nutr.*, **132** : 2235-2240, 2002
- 45) Jensen, J. S: Microalbuminuria and the risk of atherosclerosis. *Clinical epidemiological and physiological investigations.* *Dan. Med. Bull.*, **47** : 63-78, 2000
- 46) Kambham, N., Markowitz, G. S., Valeri, A. M., Lin, J., *et al.* : Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int.*, **59** : 1498-1509, 2001
- 47) Klausen, K., Borch-Johnsen, K., Feldt-Rasmussen, B., Jensen, G., *et al.* : Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circulation*, **110** : 32-35, 2004
- 48) Li, L., Yang, G., Li, Q., Tang, Y., *et al.* : High-fat-and



- lipid-induced insulin resistance in rats : the comparison of glucose metabolism, plasma resitin and adiponectin levels. *Ann. Nutr. Metab.*, **50** : 499-505, 2006
- 49) Martinez-gonzaiez, M. A., de la Fuente-arrillaga, C., Nunez-Cordola, J. M., Basterra-Gonzaiez, M. A., *et al.* : Adherence Mediterranean diet and risk of developing diabetes : prospective cohort study. *BJM*, **336** : 1348-1351, 2008
- 50) Ueshima, H., Okayama, A., Saitoh, S., Nakagawa, H., *et al.* : Difference in cardiovascular disease risk factors between Japanese in Japan and Japanese-American in Hawaii. The INTERLIPID study. *J. Hum. Hypertens.*, **17** : 631-639, 2003
- 51) Elliott, P., Stamler, J., Dyer, A. R., Appel, L., *et al.* : Association between protein intake and blood pressure : the INTERMAP Study. *Arch. Inter. Med.*, **166** : 79-87, 2006
- 52) Sugamani, T., Nishida, J., Ogawa, Y. : A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.*, **25** : 2062-2068, 2005
- 53) Nagase, M., Yoshida, S., Shibata, S., Nagase, T., *et al.* : Enhanced aldosterone signaling in the early nephropathy of rats with metabolic syndrome : possible contribution of fat-derived factors. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **17** : 3438-3446, 2006
- 54) Diep, Q. N., Touyz, R. M., Schiffrin, E. L. : Docosahexaenoic acid, a peroxisome proliferator-activated receptor-alpha ligand, induces apoptosis in vascular smooth muscle cells by stimulation of p38 mitogen-activated protein kinase. *Hypertension*, **36** : 851-855, 2000
- 55) 三谷裕昭 : ある検診集団における Pulse Wave Velocity, Ankle Branchial Index および hs-CRP レベルに関する臨床的検討. *四国医誌*, **59** : 235-243, 2003
- 56) Lemann, E. D., Watts, G. F., Fatemi-Langroudi, B., Gosling, R. G. : Aortic compliance in young patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Clin. Sci.*, **83** : 717-721, 1992
- 57) Asmar, J., Bentos, A., London, G., Hugue, C., *et al.* : Aortic distensibility in normotensive, untreated and treated hypertensive patients. *Blood Pressure*, **4** : 48-54, 1995
- 58) Muntner, P., Coresh, J., Smith, J. C., Eckfeldt, J., *et al.* : Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction : the atherosclerosis risk in communities study. *Kidney Int.*, **58** : 293-301, 2000
- 59) 松本美環, 佐田正隆 : イコサペンタエン酸の薬物介入によるアテローム血栓の予防. *循環器科*, **62** : 337-343, 2007
- 60) Devchand, P. R., Keller, H., Peters, J. M., Vazquez, M., *et al.* : The PPARalpha-leukotriene B4 pathway to inflammation control. *Nature*, **384** : 39-43, 1996
- 61) Wu, W. M., Chiang, B. L., Chang, S. L., Lin, B. F. : Dietary fish oil increases CD8+T-cell and decreases autoreactive T-cell activity in autoimmune NZB/WF1 mice. *J. Microbiol. Immunol. Infect.*, **34** : 41-49, 2001
- 62) Terano, T., Salmon, J. A., Moncada, S. : Effects of orally administered eicosapentaenoic acid (EPA) on the formation of leukotriene B4 and leukotriene B5 by rat leukocytes. *Biochem. Pharmacol.*, **33** : 3071-3076, 1984
- 63) Yahagi, N., Shimano, H., Hasty, A. H., Amemiya-Kudo, M., *et al.* : A crucial role of sterol regulatory element-binding protein-1 in the regulation of lipogenic gene expression by polyunsaturated fatty acids. *J. Biol. Chem.*, **274** : 35840-35844, 1999
- 64) Sethi, S., Ziouzenkova, O., Ni, H., Wagner, D. D., *et al.* : Oxidized omega-3 fatty acids in fish oil inhibit leukocyte-endothelial interaction through activation of PPAR alpha. *Blood*, **100** : 1340-1346, 2002
- 65) Chinetti, G., Fruchart, J. C., Staeis, B. : Peroxisome proliferator-activated receptor (PPARs) : nuclear receptors at the crossroads between lipid metabolism and inflammation. *Inflamm. Res.*, **49** : 497-505, 2000
- 66) Mihara, A., Chaudhary, A., Sethi, S. : Oxidized omega-3 fatty acids inhibit NF-kappaB activation via a PPARalpha-dependent-pathway. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **24** : 1621-1627, 2004
- 67) 三崎義堅 : 炎症と PPARs. *生活習慣病と PPARs*. 監修 藤田敏郎, ライフサイエンス出版, 東京, 2007, pp. 24-28
- 68) Randle, P. J., Garland, P. B., Hales, C. N., Newsholme, E. H. : The glucose fatty acid cycle : It's role in insulin sensitivity and the metabolic disturbance of dia-

- betes mellitus. Lancet, 1 : 785-789, 1963
- 69) Boden, G. : Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. Diabetes, 46 : 3-10, 1997
- 70) Lee, Y., Hirose, H., Ohneda, M., Johnson, J. H., *et al.* : Beta-cell lipotoxicity in the pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus of obese rats : impairment in adipocyte-beta-cell relationships. Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 91 : 10878-10782, 1994
- 71) Grundy, S. M : Does the metabolic syndrome exist ? : Diabetes Care, 29 : 1689-1692, 2006

*A clinical study on life-related disease and the positive frequency of proteinuria  
-in the relation concernig the fraction of serum fatty acids-*

*Hiroaki Mitani*

*Mitani Clinic, Anan, Tokushima, Japan*

## SUMMARY

In recent years, it was markedly noticed that metabolic syndrome were related with chronic kidney disease (CKD), and then out of 349 medical mass examination 159 participants (age : 66.9  $\pm$  9.4 y. o) were examined clinical parameters, such as BMI, Waist obesity, TG, HDL-C, LDL-C, FPG, F-IRI, HOMA-IR, Adiponectin, Leptin, as the serum fraction of polyunsaturated fatty acids (DHLA, AA, EPA, DHA), in admission spotty proteinuria, serum creatinine and GFR were estimated respectively. Positive proteinuria group were allowed the high frequency of HT, MetS and elevated HOMA-IR, especially male were lowed AA/EPA, GFR was significantly related with age and SP, what's more obesity indicated HT, low HDL-C, high TG, elevated HOMA-IR, low adiponectin high Leptin, high EPA high DHA. Moreover HbA1c  $\geq$  5.4 groups observed high incidence of HT, MetS and proteinuria, besides HT significantly observed each of the obesity, MetS, elevated HOMA-IR, low Adipo, high Leptin, elevated DHLA and declined GFR. Systolic blood pressure were suggested the positive relation to age, obesity, HOMA-IR, Leptin, DHLA, EPA, but A/L, GFR negatively. Clinical characteristics of MetS were high HOMA-IR, low Adipo, high Leptin, elevated DHLA, high frequency of proteinuria and lowered GFR in male.

From above results, MetS was strongly related to CKD, it was thought that spotty proteinuria were suggested the detection of endothelial cell injury on early stage of glomerulosclerosis to be concerned in the metabolism of PUFAs.

Key words : metabolic syndrome, CKD, polyunsaturated fatty acid